

Effects of Combined Therapy with a Rho-kinase Inhibitor and Prostacyclin on Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats(**モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対するRho-kinase阻害薬とプロスタサイクリンの併用効果**)

著者	田原 俊介
号	78
学位授与番号	3419
URL	http://hdl.handle.net/10097/45939

氏 名（本籍） ^た田 ^{わら}原 ^{しゅん}俊 ^{すけ}介

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 4 1 9 号

学位授与年月日 平 成 20 年 9 月 10 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 15 年 3 月 25 日
東京農工大学大学院農学研究科
応用生命化学 修了

学 位 論 文 題 目 Effects of Combined Therapy with a
Rho-kinase Inhibitor and Prostacyclin on
Monocrotaline-Induced Pulmonary Hyper-
tension in Rats
（モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対す
る Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリン
の併用効果）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 下 川 宏 明 教授 小 野 栄 夫

教授 近 藤 丘

論文内容要旨

【背景】

肺高血圧症 (Pulmonary hypertension, PH) は、その臨床所見において肺動脈圧が高い状態で維持される疾患である。ほとんどの症例は進行性であり、確定診断後の平均生存期間は約2.5年と予後は極めて不良である。PH 患者の肺動脈では、内皮細胞障害、血管平滑筋の過収縮や増殖、炎症性細胞の浸潤などが認められる。現在、プロスタサイクリンやエンドセリン拮抗薬を中心とした薬物治療が主な治療法であるが、PH 患者の生存を十分に改善するにはいまだ至っていない。以前の研究により、モノクロタリン (Monocrotaline, MCT) や低酸素によって誘発される PH 動物モデルにおいて、低分子量 G 蛋白質 Rho の標的分子である Rho-kinase の長期阻害がその病態の改善に有効であり、PH の新たな治療標的として Rho-kinase が注目されている。また、経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体製剤としてわが国において既に PH の治療薬として用いられているベラプロストナトリウム (Beraprost sodium, BPS) は *in vitro* において Rho-kinase に対する阻害作用を持たないことが確認されていることから、Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリンによる併用療法が PH の治療において有効である可能性が示唆されている。そこで、本研究では、BPS と選択的 Rho-kinase 阻害薬であるファスジルの併用療法がそれぞれの単独療法を上回る効果をあげるか否かについて、MCT 誘発ラット肺高血圧モデルを用いて検討した。

【方法・結果】

7週齢の雄性 SD ラットに MCT 溶液 (60 mg/kg) を単回皮下投与すると、肺高血圧症が誘発される。このモデルに対し、MCT 非投与 (正常群)、MCT+溶媒投与 (対照群)、MCT+ファスジル単剤投与 (30 mg/kg/day; ファスジル群)、MCT+BPS 単剤投与 (BPS 群; 200 μ g/kg/day)、MCT+ファスジル+BPS 投与 (併用群) を作製し、MCT 投与と同時期に薬物投与を開始し、3週間後に評価を行った。MCT 投与3週間後、正常群と比較して、対照群では肺動脈圧の指標である右室収縮期圧の有意な上昇、右室肥大および肺動脈中膜肥厚が認められた。これらの病態に対し、ファスジルと BPS の併用投与は、各単剤投与と比較し、より大きな抑制作用が認められた。また、併用投与におけるファスジルおよびその代謝物であるハイドロキシファスジルの血漿中濃度は単剤投与と比較して変化は認められなかったことから、BPS 投与によるファスジル、ハイドロキシファスジルの血漿中濃度変化 (薬物代謝酵素阻害等による) は生じないことが確認された。

【結 論】

PH に対して Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリンの併用療法は単独療法と比較してより高い効果が期待できる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

肺高血圧症（Pulmonary hypertension, PH）は、その臨床所見において肺動脈圧が高い状態で維持される疾患である。ほとんどの症例は進行性であり、確定診断後の予後は極めて不良である。PH 患者の肺動脈では、内皮細胞障害、血管平滑筋の過収縮や増殖、炎症性細胞の浸潤などが認められる。現在、プロスタサイクリンやエンドセリン拮抗薬を中心とした薬物治療が主な治療法であるが、PH 患者の生存を十分に改善するにはいまだ至っておらず、新たな治療法が求められている。以前の研究により、モノクロタリン（Monocrotaline, MCT）や低酸素によって誘発される PH 動物モデルにおいて、低分子量 G 蛋白質 Rho の標的分子である Rho-kinase の長期阻害がその病態の改善に有効であることが見出され、PH の新たな治療標的として Rho-kinase が注目されてきている。また、経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体製剤であり、既に PH の治療薬として用いられているベラプロストナトリウム（Beraprost sodium, BPS）は *in vitro* において Rho-kinase に対する阻害作用を持たないことが確認されていることから、メカニズムが異なる Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリンによる併用療法が PH の治療において有効である可能性が示唆されている。しかし、*in vivo* におけるこれらの薬物の併用効果についてはいまだ明らかにされていない。

本研究では、BPS と選択的 Rho-kinase 阻害薬であるファスジルの併用療法がそれぞれの単独療法を上回る効果をあげるか否かについて、MCT 誘発ラット肺高血圧モデルを用いて検討している。

7 週齢の雄性 SD ラットに MCT 溶液（60 mg/kg）を単回皮下投与すると、肺高血圧症が誘発される。このモデルに対し、溶媒投与（対照群）、ファスジル単剤投与（ファスジル群）、BPS 単剤投与（BPS 群）、ファスジル+BPS 投与（併用群）を作製し、MCT 投与と同時に薬物投与を開始し、3 週間後に評価を行っている。その結果、対照群で認められた肺動脈圧の指標である右室収縮期圧の上昇、右室肥大および肺動脈中膜肥厚に対し、ファスジルと BPS の併用投与は、各単剤投与と比較し、より大きな抑制作用が認められている。また、併用投与におけるファスジルおよびその代謝物であるハイドロキシファスジルの血漿中濃度は単剤投与と比較して変化は認められなかったことから、BPS 投与によるファスジル、ハイドロキシファスジルの血漿中濃度変化は生じないことが確認されている。

以上の結果より、PH に対して Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリンの併用療法は単独療法と比較してより高い効果が期待できる、と結論している。

本研究は、Rho-kinase 阻害薬とプロスタサイクリン系製剤との併用療法という肺高血圧症に対する新たな治療方法を示唆するものであり、臨床的にも非常に興味のある研究結果である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。